

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本·期·內·容

1. Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素藥品併用之安全.....1
2. 幽門螺旋桿菌除菌治療之新展.....2
3. 新藥公告-Torsemid (Torsix®) 妥速適.....5

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素藥品併用之安全

1. 2020 年 8 月發表的一項觀察性回顧型研究結果顯示，短期(30 天內)併用 hydroxychloroquine 與 azithromycin 治療者，相較於 hydroxychloroquine 併用 amoxicillin，有增加狹心症、胸痛、心衰竭及心血管死亡風險。研究中認為可能的原因為 hydroxychloroquine 及 azithromycin 併用對於 QT 區間延長之累積效應（協同作用），增加心律不整及心因性死亡，或因其他加成之心臟毒性效應。
2. MHRA 經評估後建議修訂 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性使用之 azithromycin 藥品仿單以加刊上述風險之警語；而 chloroquine，及 clarithromycin 與 erythromycin 等 macrolide antibiotics 類藥品可能有相似之安全性特性，故建議 chloroquine 與其它全身性 macrolide antibiotics 類等藥品仿單亦應加刊相關安全資訊。
3. 另，已知 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品與發生精神疾病具相關聯，包含憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等。

幽門螺旋桿菌除菌治療之新進展

吳品萱 藥師

引言

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染是引起胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腺癌和胃淋巴瘤的主要原因。此一細菌的感染廣佈全球，世界上有超過50%的人口遭受其感染。在發展中國家，幽門螺旋桿菌的感染率甚至高達80%⁴；在台灣，其感染率為54%⁵。近年來，隨著抗藥菌株的增加，原本之標準治療方法對幽門螺旋桿菌的除菌率在全球有明顯下降之趨勢，因此有許多新的療法被發展出來。本文特別針對近來幽門螺旋桿菌除菌治療的新進展，作一概述。

第一線治療

一、標準三合療法

目前，大部份之國際性治療準則所建議之幽門螺旋桿菌第一線除菌治療方法仍為由質子幫浦阻斷劑、clarithromycin和amoxicillin (或metronidazole) 所組成之標準三合療法 (參見表一)。質子幫浦阻斷劑可使用lansoprazole 30毫克、omeprazole 20 毫克、pantoprazole 40毫克、rabeprazole 20毫克或esomeprazole 40毫克，每日口服二次；Clarithromycin之劑量為一次500毫克，每日口服二次；amoxicillin為一次1000毫克，每日口服二次。除菌的療程為7至14天。根據最近的整合性分析，14天之三合療法比7天之三合療法約可提高5%-12%的除菌率。不過在台灣，使用7天標準三合療法的除菌率已可高達82%至94%。基本上，7天之標準三合療法在台灣在台灣是適當的。

近來隨者抗藥菌株的增加，標準三合療法的失敗率在全球正逐漸上升，近年來，有許多地區之三合療法失敗率已高達20%以上。而除菌失敗的原因主要有三：(1) 抗生素之抗藥性，(2) 病人對藥物之順從性不良，(3) 質子幫浦阻斷劑之代謝過快。"幽門螺旋桿菌對clarithromycin的抗藥性"是第一線標準三合療法失敗的主因。在台灣，幽門螺旋桿菌對clarithromycin產生的抗藥性比率在近年也逐漸在增加；同時在整體面積並不大的台灣，各地區的幽門螺旋桿菌之抗藥性比率也有所不同。例如，在台北、台中、台南及高雄地區，幽門螺旋桿菌對amoxicillin的抗藥菌株比率是0%，但是在花東地區，幽門螺旋桿菌對amoxicillin的抗藥菌株比率則高達36%；同時，花東地區，幽門螺旋桿菌對clarithromycin及metronidazole的抗藥菌株比率也比西部地區為高。

在臨床上，病人對藥物的順從性不良多由於 (1)藥物之副作用 (如clarithromycin有腹痛、腹瀉、嘔吐的副作用；metronidazole有味覺異常、噁心、嘔吐、頭痛、頭暈的副作用) 與 (2) 對服藥總量攸關除菌成敗的瞭解不足。有些患者在產生一些輕度副作用後，即自行停藥，這是造成治療失敗的重要原因。因此，醫師在開立處方後，應詳細解說藥物的副作用，並請患者若非發生過敏反應或嚴重之副作用，務必將藥物服用完；此外，不妨提供病人發生副作用時的諮詢電話，以備不時之需。

此外，質子幫浦阻斷劑在除菌治療上扮演著重要的角色，其作用包括：(1)增加抗生素在胃中的穩定度，(2)提升胃內pH值，以增加了抗生素對幽門螺旋桿菌之敏感度，(3)直接抑制細菌生長。當胃內pH值由5.5提升至6.0及7.5時，amoxicillin之MIC₉₀ 濃度可自0.5 mg/L降低至

0.25mg/L及0.06 mg/L；而clarithromycin之MIC90濃度則可自0.25 mg/L分別降低至0.06 mg/L及0.03 mg/L。質子幫浦阻斷劑主要由肝臟之CytochromeP450之CYP2C19酵素代謝，CYP2C19具三種基因型，其代謝質子幫浦阻斷劑的能力有所不同。具有「代謝速率慢基因型」者，因質子幫浦阻斷劑可持續作用之時間較長，除菌率往往較高；相反的，具「代謝速率快基因型」者的除菌效果往往較差。

二、系列性治療 (Sequential Therapy)

「系列性治療」是新近被發展出的另一種第一線除菌療法，該療法係由義大利學者Zullo所提出，是先給病人5天的質子幫浦阻斷劑和amoxicillin二合治療，而後再給5天質子幫浦阻斷劑、clarithromycin和metronidazole (或tinidazole) 之三合治療 (如圖一)。由目前各學者對系列性治療的綜合性研究結果顯示：其滅菌成功率高達94%，優於7天或10天的標準三合療法。系列性治療的高成功滅菌率，係來自它可以有效根除對clarithromycin有抗藥性的菌株，其對具clarithromycin抗藥性之幽門螺旋桿菌菌株的除菌率高達80%，而目前常用之標準三合療法對clarithromycin抗藥性菌株的除菌率則約只有30%。

三、不含鉍劑之四合療法 (Non-bismuth Containing Quadruple Therapy)

近年來，我們在高雄地區進行一多中心研究¹⁹，收集了232位病人，隨機給予以esomeprazole為基礎的10天連續性治療或以esomeprazole、amoxicillin、clarithromycin和metronidazole組成的7天四合滅菌治療。結果顯示：10天之系列性治療和7天之四合一治療的滅菌成功率相似，都高達92%以上，且病人之藥物順從性都很好。因此，此一不含鉍劑之四合療法似乎極具潛力且使用上也較系列性治療方便。

第二線治療

對幽門螺旋桿菌之第二線治療的基本策略包含 (1)選擇適當的抗生素、(2)加上鉍劑、(3)增加PPI的劑量和 (4)延長治療時間。目前常用的方法包括：

一、標準四合療法

目前大部份之國際性治療準則所推薦之第二線治療是使用質子幫浦阻斷劑、鉍劑、(如bismuth subcitrate)、tetracycline和metronidazole所組成之四合療法，療程為7至14天^{6,21}。此一治療方法在全球之除菌率不一，從37%到95%。

二、Levofloxacin為基礎之三合療法

研究顯示：在第二線治療時，幽門螺旋桿菌菌株對metronidazole之抗藥比率高達51%，但其對amoxicillin及levofloxacin的抗藥比率僅2%及15%。近年來，有學者以10天之以levofloxacin、amoxicillin和質子幫浦阻斷劑組成之三合療法作第二線除菌處方，其滅菌成功率在某些地區高於標準四合療法，而且副作用較少。不過，近來的一項綜合性研究顯示：以levofloxacin、amoxicillin和質子幫浦阻斷劑組成之三合療法在第二線除菌治療的成功率是81%，與標準的四合療法之70%之滅菌成功率，並沒有統計學上之顯著差別。

第三線治療

一、依抗生素敏感試驗結果治療

依「第三屆馬茲垂克治療共識」⁶的建議：再作幽門螺旋桿菌的第三線治療時，宜將病人轉至醫學中心，並依幽門螺旋桿菌的抗生素敏感性試驗結果作除菌。

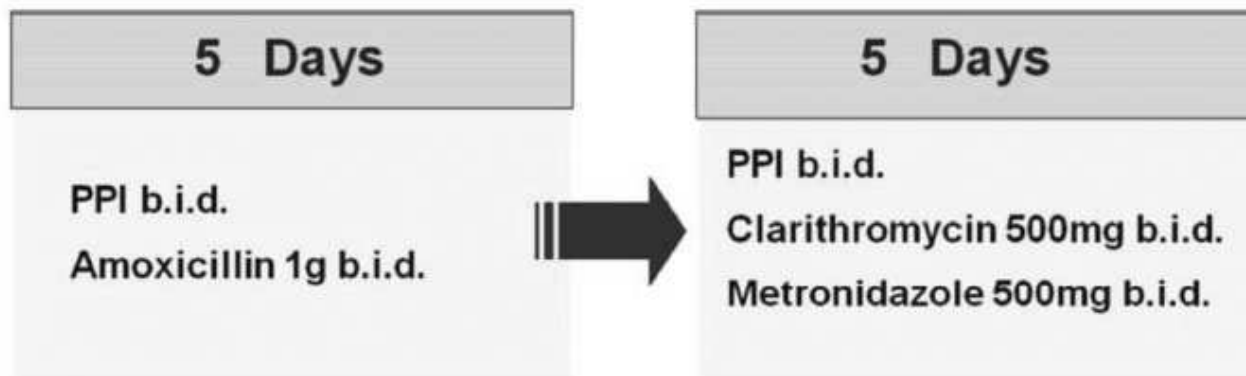
二、質子幫浦阻斷劑 / 鉍劑 / Levofloxacin / Amoxicillin四合治療

我們近來的一項研究顯示：第三線治療時，幽門螺旋桿菌菌株對amoxicillin、levofloxacin之抗藥比率為0%及31%。使用10天的rabeprazole、bismuth subcitrate、amoxicillin和levofloxacin四合療法作第三線除菌治療，除菌率亦可高達84%。因此，在抗藥性高，bismuth subcitrate 及 levofloxacin 容易取得的地區，如果不考慮藥品成本，可考慮用此處方治療。

表一：幽門螺旋桿菌的治療建議

處方	使用時間
第一線	
一、標準三合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克，一日二次 + amoxicillin 1 公克 (或metronidazole 500毫克)，一日二次	7-14天
二、系列性治療 (Sequential Therapy)：(質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + amoxicillin 1 公克，一日二次) × 5天；而後再使用 (質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克 + amoxicillin 1 公克，一日二次) x 5天	10天
三、不含鉍劑之四合療法 (Non-bismuth Containing Quadruple Therapy) *：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + clarithromycin 500 毫克，一日二次 + amoxicillin 1 公克，一日二次 + metronidazole 500毫克，一日二次	7天
第二線	
一、標準四合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次；鉍劑 (如 bismuth subcitrate 120毫克)，一日四次；metronidazole 500毫克，一日三次；tetracycline 500毫克，一日四次	7-14 天
二、Levofloxacin為基礎之三合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + levofloxacin 500毫克，一日一次 + amoxicillin 1 公克，一日二次	7-14 天
第三線	
一、以抗生素敏感性試驗為指引之除菌治療	10-14 天
二、標準四合療法：質子幫浦阻斷劑一顆，一日二次 + 鉍劑 (如 bismuth subcitrate 120毫克)，一日四次 + amoxicillin 500毫克，一日四次 + levofloxacin 500毫克，一日一次	10-14 天

* 選擇參考



圖一：系列性治療 (Sequential Therapy)。

新藥介紹

Torsemide (Torsix®)妥速適

林文信藥師

成份

本藥品為口服劑型，外觀為橢圓型白色錠劑，一面刻有 YSP 字樣，另一面則刻有 05/05。內含 torsemide 5mg，商品名為 Torsix®，中文藥名為妥速適錠。

治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 torsemide 的適應症為：治療鬱血性心臟衰竭、腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀、高血壓。

作用機轉

Torsemide 為 loop diuretics，主作用在抑制亨利氏環厚上行支管腔內膜上之 $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ 傳送系統。

藥物動力學

Torsemide 口服錠劑之生體可用率約 80%。少數經由首渡代謝效應而吸收，並於 1 小時內可達最高血中濃度(Cmax)。使用劑量在 2.5-200mg 之間時，torsemide 的最高血中濃度及血清濃度-時間曲線面積(AUC)會與使用劑量呈比例關係。Torsemide 食物併服會延遲 30 分鐘才達最高血中濃度，但整體生體可用率與利尿活性不會因此改變。肝腎功能障礙不會影響 torsemide 之吸收率。

正常人使用 torsemide 其排泄半衰期約為 3.5 小時。Torsemide 主要是經由肝臟代謝（總廓清率約 80%）與排泄至尿液中（正常腎功能病人總廓清率約 20%）。在人體中，torsemide 的主要代謝物為不具活性的碳酸鹽類衍生物，但有兩個較少量的代謝物具利尿活性，不過實際上 torsemide 一經代謝就會終止其活性。Torsemide 的蛋白結合率超過 99%，僅極少量經由腎絲球過濾作用進入腎小管中，大多自腎臟清除的 torsemide，主要藉由近端腎小管主動分泌而進入腎小管尿液。

Torsemide 經口服投與，1 小時內即發揮利尿作用，並於 1-2 小時達最高血中濃度，利尿作用可持續 6-8 小時。另外由於 torsemide 主要由肝臟 CYP2C9 代謝，可能會與其他經由此代謝的藥品，或會誘發或抑制 CYP2C9 的藥品產生交互作用，若需併用時，最好避免同時服藥。

劑量及用法

口服 torsemide 並不限定在餐前或餐後服用。老年的病人不需特別調整劑量。另外，由於 torsemide 之高生體可用率，口服及靜脈注射的治療劑量皆相等。禁用於對 torsemide 或 sulfonyleureas 過敏者及無尿病人。鬱血性心臟衰竭的病人，一般起始劑量為每日一次，每次 10mg 或 20mg。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過 200mg 之劑量尚無足夠研究支持使用。慢性腎衰竭的病人，一般起始劑量為每日一次，每次 20mg。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，

調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過 200mg 之劑量尚無足夠研究支持使用。肝硬化的病人，一般起始劑量為每日一次，每次 5mg 或 10mg，並且和 aldosterone antagonist 或保鉀利尿劑併用。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過 40mg 之劑量尚無足夠研究支持使用。高血壓的病人，一般起始劑量為每日一次，每次 5mg，若於 4 至 6 週內無法有效降低血壓，則劑量增為每日一次，每次 10mg。若 10mg 之劑量仍無效，則需於治療藥物中加入其他降血壓藥物 2。

懷孕與授乳

目前 torsemide 懷孕及授乳的風險都未能排除。懷孕方面尚未有人體數據顯示對胎兒及母體的影響，只有在對母體益處大於胚胎風險時才考慮使用。另外，torsemide 是否分泌至人類乳汁中尚未確立，由於許多藥物可能分泌至乳汁中，故授乳婦須謹慎使用。